

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 103

L'INDOXYLE

SIGNIFICATION CLINIQUE DES VARIATIONS
DE SON TAUX

DANS L'URINE ET DANS LE SANG

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 13 Janvier 1934

PAR

Roger Noël MILLE

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à Paris (Seine), le 7 septembre 1909

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	<i>Président.</i>
		DELAUNAY, professeur	{ <i>Juges.</i>
		AUBERTIN, agrégé	
		FONTAN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. BIÈRE

18, rue du Peugue, 18

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 103

L'INDOXYLE

SIGNIFICATION CLINIQUE DES VARIATIONS
DE SON TAUX

DANS L'URINE ET DANS LE SANG

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 13 Janvier 1934

PAR

Roger Noël MILLE

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à Paris (Seine), le 7 septembre 1909

Examineurs de la Thèse

MM. CRUCHET, professeur	<i>Président.</i>
DELAUNAY, professeur	} <i>Juges.</i>
AUBERTIN, agrégé.. ..	
FONTAN, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE J. BIÈRE

18, rue du Peugue, 18

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH

RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, AUCHE, SELLIER, BEILLE, CASSAET

PROFESSEURS

MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAÇ.	Clinique chirurgicale in-
Clinique chirurgicale.	DUPERIE.	fentile et orthopédie
Pathologie et thérapeuti-	CHAVANNAZ.	Clinique gynécologique...
que générales.....	BEGOUIN.	Clinique médicale des ma-
Clinique d'accouchements.	CARLES.	ladies des enfants.....
Anatomie pathologique et	ANDERODIAS.	Chimie biologique et mé-
microscopie clinique....	SABRAZES.	dicale.....
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et phar-
Anatomie générale et his-	G. DUBREUIL.	macéutique.....
tologie.....	PACHON.	Médecine coloniale et cli-
Physiologie.....	LEURET.	nique des maladies exoti-
Hygiène.....	LANDE	ques.....
Médecine légale et déon-	RÉCHOU	Clinique des maladies cuta-
tologie.....	CHEILLÉ.	nées et syphilitiques....
Electroradiologie et clin.	GOLSE.	Clin. des mal. des voies urinaires..
d'électricité médicale..	DUPOUY.	Clinique des maladies ner-
Chimie.....	MANDOUL.	veuses et mentales....
Botanique et matière mé-	N.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie...
dicale.....	TEULIERES.	Toxicologie et hygiène ap-
Pharmacie.....		pliquée.....
Zoologie et parasitologie.		Hydrologie thérapeutique
Médecine expérimentale..		et climatologie.....
Clinique ophtalmologique.		Clinique dentaire
		ROCHER
		GUYOT.
		CRUCHET
		DELAUNAY
		SIGALAS.
		BONNIN
		PETGES.
		DUVERGEY
		ABADIE
		PORTMANN.
		LABAT.
		CREYX
		CAVALIE.

MICHELEAU (Médecine générale).

MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).

PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.
Anatomie	DUBECO.	Chirurgie générale.....
Anatomie.....	DUFOUR.	}
Physiologie.....	FABRE.	CHAIRIER.
		LOUBAT.
		Obstétrique.....
		RIVIERE.
		Ophtalmologie.....
		BEAUVIEUX
		Oto-Rhino-Laryngologie.....
		DESPONS
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Dermatologie et syphilogra-
	DAMADE	phie.....
	PIECHAUD	}
	DELMAS-MARSALET.	JOULIA.
	DE GRAILLY	Physique médicale.....
	FONTAN	}
		WANGERMEZ
		Chimie générale pharma-
		ceutique et toxicologie..
		VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN	Puériculture
Accouchements	RIVIÈRE.	FAUGERE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Pharmacie chimique
Ophtalmologie.....	CABANNES (en congé)	N.
		Zoologie et parasitologie
		R. SIGALAS
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes .	MM. N...	
Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle		GOURDON
Cours complémentaire annexe. — Clinique dentaire		DELGUEL

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON GRAND'PERE

HIPPOLYTE LAROCHE

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE ROGER BLIN

A MA GRAND'MERE

A MON PERE ET A MA MERE

Je dédie ce travail, faible témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS ET SPECIALEMENT A JEAN GUINAMARD

*En témoignage de ma plus
profonde amitié.*

A MES CAMARADES

DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

AUX DOCTEURS

JEAN GARBIES, ALFRED ROBERT, GUY ROBINEAU

ET JEAN CHASSAIN

*En souvenir des moments bons
et mauvais qui nous réunirent
au cours de ces quatre années
d'école.*

A MON ONCLE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUY LAROCHE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HÔPITAL TENON

*Qui m'a proposé le sujet de
cette thèse, témoignage de ma
profonde affection et de ma re-
connaissance pour les conseils
qu'il m'a donnés durant toutes
mes études et particulièrement
dans l'élaboration de ce travail.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES JUGES

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ CRUCHET

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES MALADIES DES ENFANTS

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

En témoignage de ma reconnaissance pour l'intérêt et la bonté qu'il m'a toujours témoignés au cours de ces années d'études.

INTRODUCTION

La pathologie rénale a depuis trente ans environ considérablement évolué. De nombreux auteurs ont en particulier montré toute l'importance des études humérales chez les néphritiques et les travaux entrepris ont donné des bases nouvelles à la physiopathologie des maladies du rein.

Parmi les syndromes huméraux ainsi individualisés, la rétention azotée est l'un des plus intéressants et son importance a été bien établie par les travaux de Widal et de Strauss; celui-ci préconisant comme moyen d'étude le dosage de l'azote total non colloïdal du sang a entraîné dans ses vues l'Ecole allemande. L'Ecole française, au contraire, à la suite de Widal, a attaché au dosage de l'urée sanguine une valeur pratique qui est actuellement universellement reconnue. Mais si l'urée est un des principaux composants de l'azote non protéique du sérum, il n'en est pas le seul. Alors que l'azote uréique constitue les 52,55 % de l'azote total, les 47,45 % restant sont constitués par ce que Widal appelle l'azote résiduel. Rathery a montré l'intérêt de la recherche chez les néphritiques de l'azote résiduel. Il pouvait donc paraître intéressant de doser l'indoxyle puisque celui-ci doit être considéré comme un des principaux représentants des corps de la série aromatique dont l'élément azoté représente environ les 8 % de l'azote total. Il est, de plus, le plus facile à rechercher de ces corps. De nombreux travaux, allemands pour la plupart, ont été consacrés aux rétentions sanguines de l'indoxyle depuis qu'Obermayer et Popper, en 1911, et surtout Jolles, en 1914, ont mis au point une méthode assez sensible et pratique de dosage.

Nous avons essayé de faire la synthèse de ces nombreux travaux et de nous rendre compte au cours de recherches personnelles et en nous basant sur les expériences importantes effectuées par l'Ecole française en ces dernières années des cas où le dosage de l'indoxyle se trouve indiqué et la valeur qu'il convient de lui attribuer. Nous devons noter toutefois qu'il ne saurait être question dans notre pensée ni dans celle des auteurs précités de substituer cette recherche à celle de l'urée.

Elle peut seulement en compléter les données et ce sont précisément les cas où les rétentions de ces deux corps sont dissociées qui sont les plus intéressants. Urée et indoxyle sont des déchets azotés d'origine différente, on peut donc espérer tirer de l'étude comparée de leurs rétentions des renseignements sur le rôle si important des facteurs extra-rénaux au cours du mal de Bright. Nous parlerons aussi des enseignements que l'on peut tirer des variations du taux de l'indoxyle urinaire au point de vue intestinal.

En fixant ce but à notre travail nous croyons interpréter fidèlement la pensée de notre oncle et maître le Professeur Guy Laroche qui a bien voulu nous proposer ce sujet de thèse ; et si nous avons réussi en quelque manière à apporter une contribution effective à un tel sujet, nous prions M. le Professeur Delaunay qui nous a constamment aidé de ses conseils au cours de nos recherches d'agréer ici nos remerciements et l'hommage de notre respectueuse reconnaissance. Nous tenons enfin à remercier M. le Professeur Cruchet qui fut toujours pour nous durant ces années d'études un guide très paternel et qui a bien voulu accepter de présider notre thèse.

PREMIÈRE PARTIE

Chimie, Détection et dosage de l'indoxyle

CHAPITRE PREMIER

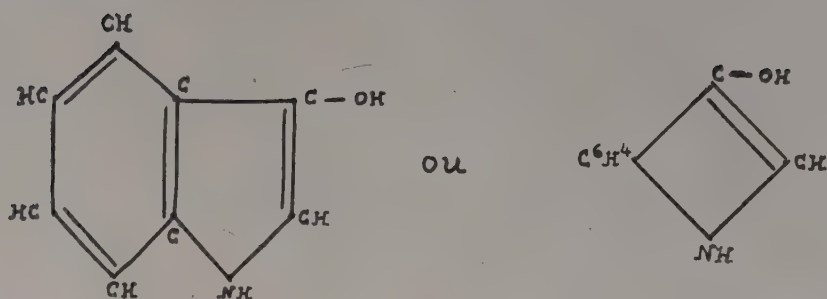
RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS DE CHIMIE

Il nous a paru utile avant de commencer l'étude de l'indoxylurie et de l'indoxylémie, de rappeler en quelques mots les caractères chimiques de l'indoxyle et d'indiquer sa parenté avec quelques corps voisins.

L'indoxyle ou 3-oxyindol assez difficilement obtenu à l'état pur se présente sous forme de beaux cristaux jaune clair, fusibles à 85°, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et surtout l'acétone. La solution aqueuse d'indoxyle, peu stable, présente une fluorescence verte caractéristique. Nous n'insisterons pas plus longuement sur ce corps, car on ne le rencontre dans l'organisme que conjugué à l'acide sulfurique ou éventuellement à l'acide glycuronique, lorsqu'il est formé en excès par rapport à la quantité d'acide sulfurique disponible dans l'économie.

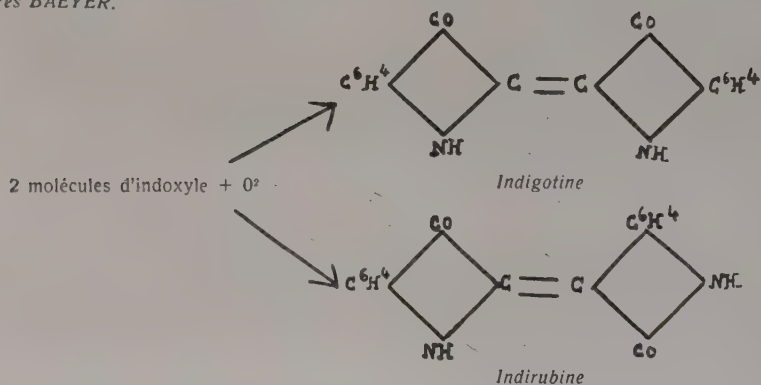
Ces composés d'élimination urinaire de l'indoxyle avaient été primitivement réunis sous le nom d'indican à cause de la propriété commune qu'ils possèdent avec l'indican des plantes de donner de l'indigo par hydrolyse et oxydation. L'analogie entre les deux substances ne saurait cependant être poussée plus loin, l'indican végétal étant un glucoside de l'indoxyle, tandis que l'indican urinaire est

INDOXYLE OU β OXY-INDOL

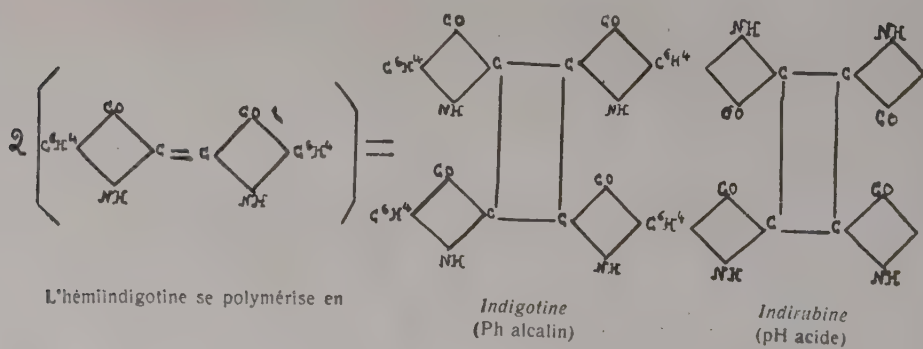


REACTION D'OXYDATION DE L'INDOXYLE

I. D'après BAEYER.



II. D'après MAILLARD. L'Indigotine de Baeyer = Héliindigotine



L'héliindigotine se polymérise en

un conjugué sulfurique ou glycuronique de ce même corps. Il est donc logique, en se ralliant aux vues de Maillard, de supprimer l'ancienne appellation d'indican urinaire, et de réunir tous les corps indoxyliques de l'urine ou du sang sous le nom d'indoxyle urinaire ou sanguin, d'autant plus, comme le fait remarquer Grigaut, qu'un procédé colorimétrique très simple, permet de les doser en bloc.

Parmi les réactions de l'indoxyle, la plus importante est sans contredit la transformation de ce corps en indigo sous l'influence de substances oxydantes. Mise en évidence par Jaffé en 1870 pour la première fois, elle fut étudiée particulièrement par Baeyer, et surtout par Maillard. C'est sur elle que sont basées les différentes techniques qui ont été préconisées pour la recherche et le dosage de l'indoxyle dans les humeurs. Jolles y a toutefois ajouté un élément de stabilité dont nous parlerons plus loin. En effet, cette réaction est assez complexe, car, selon les conditions de l'oxydation, prennent naissance à côté de l'indigotine, des proportions variables d'indirubine et de brun d'indigo. D'autre part si l'oxydation est insuffisante, la réaction est incomplète, si elle est trop poussée le terme indigotine est dépassé et il se forme de l'isatine presque incolore d'où danger d'erreur par défaut dans les deux cas.

Ces différentes réactions sont résumées dans le tableau ci-contre, c'est sur elles que sont basées les différentes techniques qui ont été employées. Maillard se servait d'eau oxygénée comme oxydant, Obermayer et Popper utilisaient le perchlorure de fer en solution chlorhydrique, Ville l'acide aurique dans la même solution, Bouma enfin faisait agir l'isatine en solution chlorhydrique sur l'indoxyle. La présence d'acide chlorhydrique est nécessitée dans toutes ces réactions pour la libération de l'indoxyle des acides avec lesquels il est conjugué.

CHAPITRE II

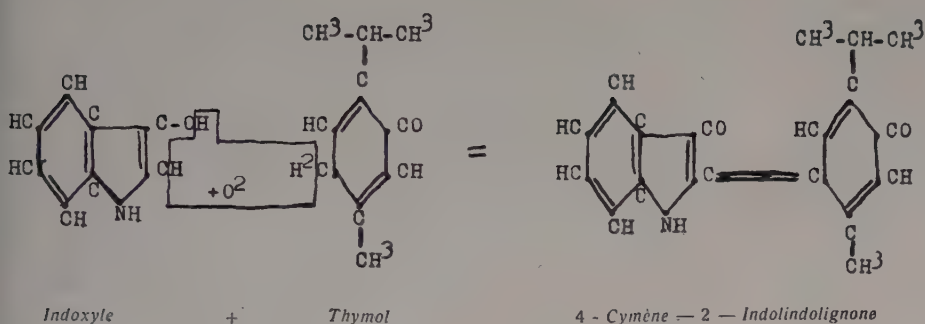
DOSAGE DE L'INDOXYLE DANS LE SANG ET DANS LES URINES

Ainsi que nous venons de le voir, le dosage de l'indoxyle peut être réalisé en pratique par plusieurs méthodes qui toutes utilisent la réaction découverte par Jaffé. Il est à noter que les résultats diffèrent d'une part avec l'agent employé pour la défécation et de l'autre avec le réactif utilisé. Ceci explique certains résultats contradictoires obtenus par des auteurs employant des techniques différentes. Néanmoins, nous nous sommes arrêtés à la technique de Grigaut basée sur la réaction que Jolles découvrit en 1913 et qui s'est montré pratiquement bien plus sensible que les autres ; elle n'utilise en effet pour le même résultat qu'une molécule d'indoxyle (la réaction de Jaffé en nécessite au moins deux). Elle offre d'autre part l'avantage d'être précise puisqu'elle ne donne jamais naissance qu'à un corps unique. Ainsi sont remplies toutes les conditions désirables pour un dosage colorimétrique rigoureux.

A. RÉACTION DE JOLLES.

La réaction de Jolles repose sur l'oxydation simultanée de l'indoxyle et du thymol avec formation d'une matière colorante rouge qui passe au violet par les acides concentrés et correspond à la condensation d'une molécule d'in-

doxyle avec une molécule de thymol selon l'équation ci-dessous.



B. TECHNIQUE DE GRIGAUT.

A la suite d'études approfondies sur le mécanisme de la réaction de Jolles, Grigaut s'est arrêté à une technique qui diffère un peu selon que l'on recherche l'indoxyle dans les urines ou dans le sang. Le principe reste cependant le même, et c'est cette technique que nous décrirons puisque c'est à elle que nous nous sommes conformés dans notre expérimentation.

Recherche de l'indoxyle dans les urines.

Les réactifs. — Les réactifs nécessaires sont les suivants :

- 1° *Acide chlorhydrique perchloruré.* — On le prépare en additionnant l'acide chlorhydrique concentré (D = 1,17) de 5 gr. de perchlorure de fer par litre.
- 2° *Solution de thymol à 5 % dans l'alcool à 95°;*
- 3° *Chloroforme du commerce;*
- 4° *Sous-acétate de plomb liquide;*
- 5° *Solution mère d'indoxyle à 100 milligrammes pour 1000 obtenue en faisant dissoudre 188 mgr. d'indoxylsulfate de potassium dans 1 litre d'eau distillée.*

Préparation des étalons. — Pour préparer les étalons, on doit procéder de la façon suivante : A partir de la solution

mère d'indoxyle, on réalise par dilutions successives, au moyen d'eau distillée, des solutions titrées à 2, 5, 10, etc. milligrammes pour 1.000.

Il est plus facile, pour ces recherches, de posséder un jeu de tubes indoxymétriques préparés suivant les indications que donne Grigaut (tubes de 14 mm. de diamètre intérieur avec des traits de jauge aux 5, 6, 15 et 20 cc. de ces tubes).

Technique et dosage. — On commence par additionner l'urine du 1/10 de son volume de sous-acétate de plomb liquide, puis on recueille le filtrat sur lequel on prélève 5 cc. que l'on place dans un des tubes indoxymétriques.

Dans les autres tubes, on place 5 cc. de chacune des solutions titrées, préalablement additionnées du 1/10 de leur volume d'eau distillée (elles sont ainsi placées dans les mêmes conditions que l'urine examinée). On ajoute ensuite à chacun de ces tubes 1 cc. de la solution alcoolique de thymol. Après avoir agité, on additionne de 9 cc. d'acide chlorhydrique perchloruré et on laisse ces liquides en présence durant une demi-heure. Au bout de ce laps de temps, on ajoute 5 cc. de chloroforme, lequel rassemble la matière colorante formée au cours de la réaction.

On a ainsi, dans le tube correspondant à l'urine examinée, un culot chloroformique dont l'intensité de coloration dépend du taux de l'indoxyle contenu. Les autres tubes forment, dans leur ensemble, une gamme colorée grâce à laquelle on peut évaluer ce taux par comparaison, soit à l'œil d'une façon grossière, soit plus précisément à l'aide d'un microcolorimètre (type Baudoin par exemple). Dans ce cas, il faudra toujours avoir soin de conserver au-dessus de la couche chloroformique une faible épaisseur du réactif chlorhydrique, indispensable pour garder sa stabilité à la matière colorante obtenue.

Il a été publié dernièrement une échelle colorimétrique dont la stabilité peut être sujette à caution, mais qui peut fournir au praticien ne possédant qu'un matériel rudimen-

taire, des renseignements dont l'approximation reste suffisante.

Résultats. — Le taux normal de l'indoxyle dans les urines est de 10 mgr. par litre. Dans les troubles du fonctionnement intestinal, ce taux peut s'élever jusqu'à 100 mgr. et même plus. Notons, après Grigaut, que ces chiffres concernent la concentration par litre de la substance. Nous parlerons plus loin de la signification qu'il convient d'attribuer à ces renseignements.

Recherche de l'indoxyle dans le sang.

Les réactifs. — Ils ne diffèrent de ceux utilisés pour l'urine que pour la défécation et l'agent oxydant.

La défécation est réalisée à l'aide d'acide trichloracétique à 20 % que l'on ajoute à parties égales au sérum sanguin préalablement centrifugé.

Quant au réactif perchloruré, il ne doit contenir que 1 gr. 50 de perchlorure de fer par litre d'acide chlorhydrique concentré.

La technique. — Elle ne diffère pas de celle déjà décrite à propos de l'urine. Seules les échelles diffèrent, car ici on doit s'abstenir d'adjoindre aux solutions titrées de l'eau distillée, mais leur volume d'acide trichloracétique à 20 %.

Notons d'ailleurs qu'une échelle spéciale pour les recherches d'indoxylémie a également été publiée (*Journal Médical Français*, juillet 1933).

Les résultats. — La teneur du sérum sanguin est normalement inférieure à 0 mgr. 5 par litre, quantité insuffisante pour donner une teinte dans les conditions de la technique précédemment décrite. La réaction ne devient très nette qu'à partir de 1 mgr. par litre ; il s'agit alors d'indoxylémie pathologique.

Critiques adressées à la méthode. — Causes d'erreur.

On a adressé plusieurs critiques à la méthode de Jolles. Certains cliniciens prétendent en particulier que la teinte obtenue n'est pas constamment violette, et peut être rosée, rendant ainsi un dosage colorimétrique très difficile. Nous n'avons jamais, pour notre part, observé de tels cas, mais nous ne saurions trop insister sur la nécessité de maintenir le culot chloroformique en contact avec une partie, au moins, du réactif chlorhydrique sus-jacent ; le sel coloré qui est dissous dans le chloroforme n'est, en effet, stable qu'en présence d'un acide concentré et fort (acide chlorhydrique dans le cas présent). En son absence, il se décompose instantanément en libérant une base qui est rose et d'intensité colorée très faible.

D'autres auteurs ont prétendu que les résultats étaient inconstants. Ils auraient obtenu, à partir du même sérum, des résultats contradictoires. De telles objections sont vraisemblablement imputables à la qualité des produits employés ou à leur pureté. L'alcool utilisé doit être, en particulier, très pur et du degré le plus élevé. Nous avons pu, en effet, aboutir à des résultats positifs en expérimentant sur de l'eau distillée, l'alcool utilisé étant, dans ce cas, de l'alcool ordinaire des services hospitaliers.

Enfin, une des principales causes d'erreur est la présence, dans les liquides examinés, d'une quantité parfois infime d'hématine. La réaction est, en effet, nulle dans ce cas. Il faudra donc toujours s'assurer que les urines à analyser ne sont nullement hémoglobininuriques ou que le sérum sanguin n'a subi aucune hémolyse.

Toutes ces conditions ayant été respectées, il semble que la réaction de Jolles doive conserver toute sa valeur, tant au point de vue sensibilité qu'à celui de sa constance dans les résultats obtenus.

TECHNIQUE DE VILLE.

Il nous a paru utile d'adjoindre à ce chapitre la description d'une technique qui a été utilisée en France par Derrien et Giraud, deux des principaux auteurs dont le nom est lié à cette question.

Pour la défécation, la technique prévoit les mêmes réactifs que ceux dont nous avons parlé à propos de la technique de Jolles. L'urine aura toutefois été préalablement acidifiée par quelques gouttes d'acide acétique au dixième.

Au filtrat ainsi obtenu, on ajoute son volume d'acide chlorhydrique concentré, puis 11 gouttes d'une solution au centième d'acide aurique dans de l'eau acidulée à 10 ou 15 % d'acide chlorhydrique pur. On agite avec 1 cc. de chloroforme ; celui-ci se colore en bleu plus ou moins intense si la réaction est positive.

D'après Ville, le réactif aurique sera ainsi préparé : Dissoudre 1 gr. de chlorure d'or dans 50 cc. d'eau distillée ; ajouter 15 cc. de KOH normal ; à cette solution alcaline d'aurate de K, ajouter 10 à 15 cc. d'acide chlorhydrique pur et porter la liqueur à 82 cc. par addition d'eau distillée.

Nous n'avons pas expérimenté cette méthode, nous ne pouvons donc pas donner de résultats comparatifs avec celle de Jolles. Il semble toutefois, théoriquement, qu'elle doive être moins sensible, exigeant en effet deux molécules d'indoxyle d'après Baeyer, quatre d'après Maillard pour le même résultat qu'on obtient avec une dans la réaction de Jolles.

DEUXIÈME PARTIE

Métabolisme de l'Indoxyle. Indoxyle urinaire

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE ET METABOLISME DE L'INDOXYLE DANS L'ORGANISME

Nous allons voir d'abord quelle origine on croit devoir attribuer à l'indoxyle ; la parenté chimique étroite de l'indol et de l'indoxyle laisse prévoir une relation étroite de ces deux corps au cours du métabolisme animal. Nous étudierons ensuite le processus suivant lequel ce corps est retrouvé dans le sang et les urines sous forme d'indoxylsulfates et quelle valeur il convient d'attribuer à cette transformation.

Enfin, dans un deuxième chapitre, nous nous arrêterons particulièrement sur les enseignements qu'il est possible de tirer des variations du taux d'élimination de l'indoxyle dans l'organisme, et nous rappellerons dans leur ensemble les conclusions des travaux qui ont été faits sur la toxicité de l'indoxyle.

ORIGINE DE L'INDOXYLE.

Les matières protéiques alimentaires, une fois déversées dans le tube intestinal, subissent au niveau du gros intestin une importante putréfaction résultant de l'attaque des nombreux microbes, surtout anaréobies qui en sont les hôtes habituels.

Cette digestion microbienne des albumines donne naissance à de nombreux produits en rapport avec la nature des acides aminés constitutifs. C'est ainsi que les acides aminés de la série aromatique : phénylalanine, tyrosine, tryptophane, donnent naissance, par un processus de décarboxylation, aux amines correspondantes : phényléthylamine, tyramine, indoléthylamine. Mais c'est surtout le dédoublement par désamination qui l'emporte ; de l'ammoniaque est formée et le reste de la molécule par dégradations successives arrive à la libération du noyau sous forme très simplifiée. Ainsi du tryptophane sortiront le scatol et l'indol, par la série des transformations figurées ci-contre.

Est-ce là la seule origine de l'indol ? Grigaut signale que celui-ci pourrait être formé dans l'organisme à partir de certains groupements pyrroliques, ce qui expliquerait l'abondante production d'indol consécutive à une hémorragie intestinale ou à l'absorption d'aliments riches en hémoglobine. L'hémapyrrol, constituant de l'hémoglobine, donnerait ainsi de l'indol par cyclisation. Citons aussi la théorie de Blumenthal sur la formation endogène de l'indoxyle. Elle est vraisemblable, mais cependant fait l'objet de multiples contestations.

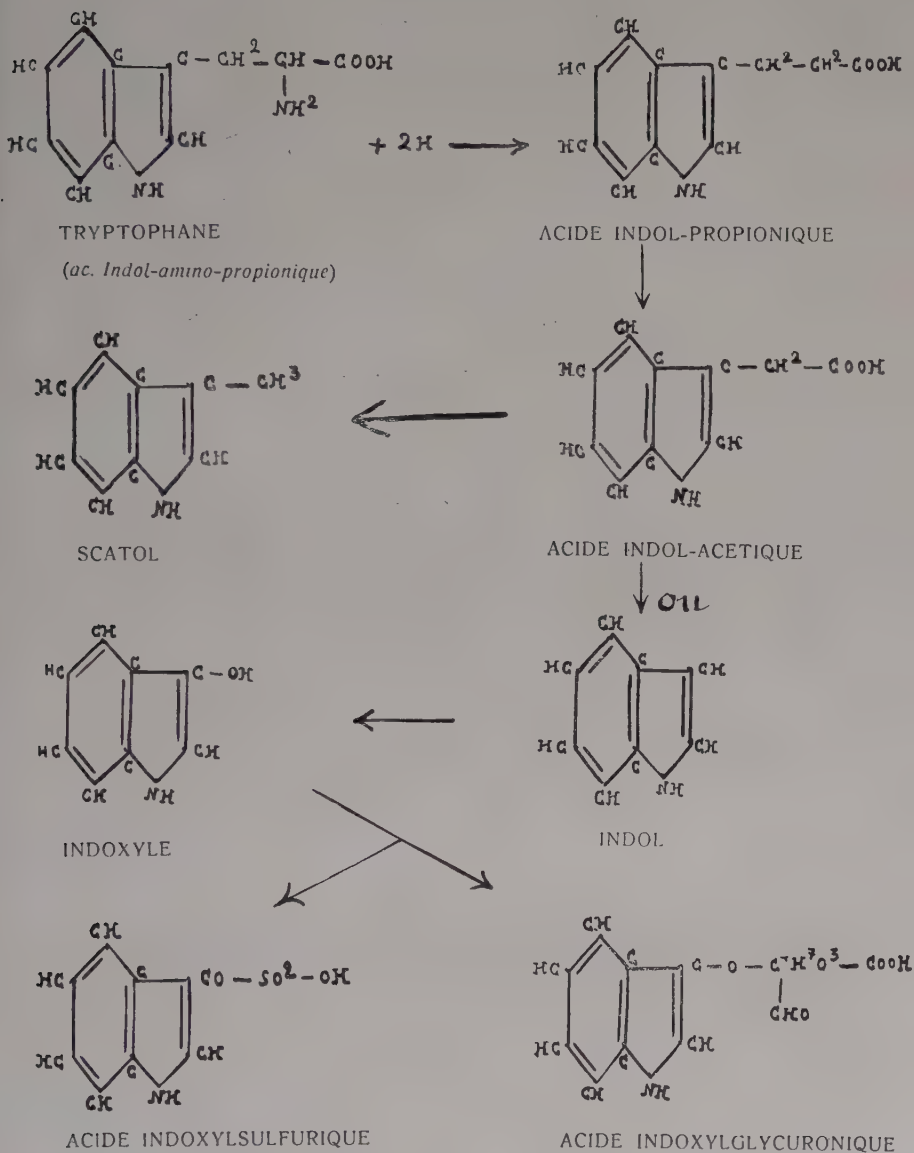
L'indol, absorbé par l'intestin, est transformé par l'organisme en un produit d'oxydation ; l'indoxyle qui se combine ensuite à l'acide sulfurique ou glycuronique, pour former les acides indoxylsulfurique ou glycuronique dont les sels s'éliminent par l'urine.

MÉTABOLISME DE L'INDOXYLE.

Par quel processus l'indol, produit de la désintégration putréfactive du tryptophane contenu dans les matières protéiques (exceptée la gélatine) est-il retrouvé en majeure partie dans l'organisme et ses excréta sous forme d'indoxyle.

Cette notion est d'acquisition relativement récente. En effet, pendant longtemps elle fut impossible à préciser, faute

PROCESSUS DE FORMATION DES CORPS INDOXYLIQUES DANS L'ORGANISME



de méthode assez sensible pour déceler et doser l'indoxyle dans les liquides organiques. C'est seulement depuis Mailard que l'on a pu commencer à effectuer de telles recherches et surtout depuis Obermayer et Popper (1911).

Gautier et Hervieux (1907-1908) montrèrent que la résection du gros intestin ou du tube digestif tout entier n'empêchait pas la grenouille de transformer en indoxyle l'indol qu'on lui injectait dans le sac lymphatique dorsal. Au contraire, si on lui enlevait le foie, l'indoxyle n'apparaissait qu'en quantité négligeable.

D'autre part, Gautier injectant de l'indol dans la veine porte d'un lapin voyait apparaître rapidement de l'indoxyle dans les urines. Il en conclut à une oxydation rapide de cette substance par le foie.

Mais ces démonstrations n'étaient en somme qu'indirectes, et ce sont les progrès de la technique de recherche de l'indoxyle qui ont rendu possibles en ces dernières années des recherches plus approfondies et plus précises.

MM. Guy Laroche et J. Desbordes s'attachèrent, très récemment, à cette question, et ils donnèrent à leurs investigations le but de vérifier que l'oxydation de l'indol et sa conjugaison soit avec l'acide sulfurique, soit avec l'acide glycuronique, se fait bien dans le foie. Ils ont opéré pour cela sur des animaux à sang chaud : chien, cobaye, lapin.

Une première série d'expériences les amène à cette conclusion qu'*in vitro* l'indol n'est transformé en indoxyle que par le foie et le poumon. Mais le poumon employé était plein de sang et les auteurs précités pensent qu'il est très normal d'admettre que le sang ait une action sur les corps de la série indolique. Ils sont d'accord en ceci avec Derrien dont certaines expériences inédites, mentionnées par Giraud, aboutissent à des conclusions identiques. Une autre série d'expériences pratiquées *in vivo* sur le chien précise nettement l'action hépatique ; en effet, une injection portale d'indol détermine, quelques instants après, une indoxylémie sus-hépatique importante. La même expérience répé-

tée en territoire rénal montre l'action presque négligeable du parenchyme rénal sur l'indol, l'indoxylémie de la veine rénale restant sensiblement la même avant ou après l'injection d'indol, dans le vaisseau.

MM. Guy Laroche et J. Desbordes ont effectué à la suite de celles-ci d'autres expériences visant à vérifier et renforcer la valeur des premières, et ils concluent :

« Le parenchyme hépatique est capable de fixer des quantités considérables d'indol qu'on lui injecte par la veine porte, et ceci en un temps très court. Il transforme cet indol en indoxyle qu'on retrouve dans la veine sus-hépatique.

» La sulfo et la glycuco-conjugaison hépatiques n'ont pu encore être mises en évidence de façon précise. Mais il est logique de penser que le foie procède à cette réaction, confirmant ainsi le pouvoir qu'il possède vis-à-vis de nombre de substances chimiques, toxiques ou non. »

En résumé :

1. L'origine principale de l'indoxyle dans l'organisme est l'indol, produit de la désintégration putréfactive des matières protéiques en général ;

2. La transformation de l'indol en indoxyle se fait de façon certaine et élective dans le foie. La sulfo et la glycuco-conjugaison étant elles-mêmes probablement hépatiques ;

3. Le sang possède aussi ce pouvoir oxydant vis-à-vis de l'indol. Mais c'est là un phénomène accessoire, cependant beaucoup plus accusé que pour l'élément rénal et les autres facteurs organiques.

Cette fixation et oxydation de l'indol par le foie constitue d'ailleurs un phénomène bien d'accord avec ce que l'on sait du pouvoir d'arrêt du foie à l'égard de tous les poisons d'origine intestinale, et de ses fonctions antitoxiques et pexiques mises en évidence il y a longtemps déjà par les auteurs classiques.

Ainsi engendré, l'indoxyle est soumis au filtre rénal et on

le retrouve en majeure partie dans l'urine, où son taux est assez variable puisque soumis aux caprices des putréfactions intestinales. On le trouve aussi normalement dans le sang (Haas), dans les liquides d'épanchements (pleurésie, ascite), et Hervieux en aurait également décelé la présence dans le lait.

CHAPITRE II

INDOL ET INDOXYLE : LEUR TOXICITE. L'INDOXYLE URINAIRE, SES VARIATIONS ET LEUR VALEUR CLINIQUE

Nous ne nous sommes pas attaché particulièrement à l'étude de cette question ; aussi avons-nous puisé ces renseignements chez les auteurs qui se sont consacrés spécialement à cette étude, d'une façon récente ; citons surtout à ce propos l'article publié par MM. Heitz-Boyer et Grigaut. Nous avons tenu, en effet, à apporter dans notre étude tous les renseignements nécessaires au clinicien en ce qui concerne le comportement physiologique de l'indoxyle.

TOXICITÉ DE L'INDOL ET DE L'INDOXYLE.

Plusieurs auteurs se sont attachés dans leurs travaux à préciser cette question.

Dratchinsky a déterminé que l'indol en injection sous-cutanée ou intra-péritonéale est capable de provoquer une intoxication aiguë mortelle. La dose mortelle se tiendrait entre 0 gr. 038 et 0 gr. 16 par 100 grammes de poids. Metchnikoff aussi est arrivé à de telles conclusions. Par voie buccale, la dose mortelle évaluée par ces deux auteurs serait de 0 gr. 38 ; la toxicité étant dans ce cas un peu moindre.

Les remaniements que le foie fait subir à l'indol sont autant de moyens de défense contre l'intoxication par cette substance. Aussi n'est-il pas étonnant de trouver la toxicité de l'indoxylsulfate bien inférieure à celle de l'indol quoique

cependant effective. Metchnikoff a évalué à 0 gr. 0625 la dose mortelle d'indoxylsulfate pour 100 grammes de poids chez la souris. Chez le cobaye, cette dose est un peu plus élevée ; dans les deux cas, la mort était précédée de convulsions du diaphragme, puis des membres. La conclusion de Metchnikoff est que l'indoxylsulfate de potasse (forme physiologique habituelle de l'indoxyle) est toxique mais cinq fois moins que l'indol qui lui donne naissance.

Nous venons de voir que ces corps étaient capables de provoquer une intoxication aiguë, mais celle-ci peut également se produire de façon très lente.

« Contrairement à l'opinion de certains auteurs, dit Grigaut, il n'y a pas d'accoutumance à ces poisons, mais une sensibilisation de l'organisme aux doses répétées. » Cet auteur faisant absorber quotidiennement 2 gr. d'indol au chien constatait que celui-ci mourait après une période de cachexie accompagnée de diarrhée, d'albuminurie et d'hématurie progressivement croissantes.

Metchnikoff, à la suite de ses expériences, fut amené à penser que l'indol était, par sa toxicité, un générateur de scléroses. Phocas se rallie à cette conception après avoir réalisé par l'indol des néphrites chez le lapin, qui présentaient, à l'autopsie, tous les caractères de néphrites chroniques.

Chez l'homme, de tels effets furent aussi constatés (Rovighi, Herner), mais les phénomènes en étaient moins accentués.

Nous avons parlé de l'indol à la suite des auteurs qui en constatèrent les effets physiologiques néfastes. Mais celui-ci, et par suite l'indoxyle qui en dérive, font partie de toute une série de corps : les substances aromatiques formées en plus ou moins grande quantité au niveau de l'intestin. Les effets toxiques de ces corps donnèrent lieu également à des recherches (phénol, paracrésol) et furent trouvés analogues.

INDOXYLE URINAIRE.

« L'urine est le grand émonctoire des substances nocives, aussi est-ce dans l'urine que l'on pourra avoir naturellement la preuve indirecte de ce passage anormal à travers la paroi intestinale des poisons qui y existent. » (Heitz-Boyer et Grigaut.). Les difficultés de recherche et d'identification des toxines microbiennes font renoncer à ce moyen d'investigation. C'est pourquoi il est naturel de diriger ses recherches vers l'étude des dérivés aromatiques de la putréfaction intestinale qui sont en rapport avec les phénomènes d'intoxication d'origine digestive.

Or, on a, dans l'indoxyle urinaire qui fait partie de ces corps aromatiques, un moyen à la fois pratique et précis d'apprécier le fonctionnement de l'intestin, tout au moins en ce qui concerne sa perméabilité aux substances toxiques.

Comment est conditionnée l'indoxylurie ? Grigaut donne les raisons suivantes à ses variations :

1° *Phénomènes intra-intestinaux* dépendant naturellement de l'alimentation du sujet, des sécrétions anormales intra-intestinales, des ingesta nocifs et du transit intestinal. Plus celui-ci sera rapide (entérites), moins les bactéries pourront exercer leur action putréfactive indologène, et inversement (toutes causes de stase intestinale) ;

2° *Phénomènes transintestinaux*, correspondant aux variations de la résorption intestinale qui sont conditionnées par le transit intestinal également (un transit accéléré favorisera l'élimination fécale aux dépens de l'élimination urinaire) ; par une perméabilité pathologique, car « toutes les causes, disent Heitz-Boyer et Grigaut, qui lèsent la muqueuse colique et ralentissent la migration du bol fécal concourent ainsi pour amplifier la résorption toxique et augmenter l'indoxyle urinaire ».

Un troisième facteur de ce groupe de phénomènes est l'état d'hydratation du contenu colique (la résorption coli-

que d'eau étant extrêmement facile, cette résorption hydrique favorisera la résorption des substances dissoutes). Les phénomènes d'intoxication augmentent en effet chez un malade en période diarrhéique, et diminuent dans les périodes de constipation.

Enfin, des phénomènes transintestinaux sont encore soumis à des conditions vasculaires de la muqueuse et à une hyperperméabilité, congénitale ou acquise, occasionnelle ou permanente de cette muqueuse.

3° *Phénomènes extra-intestinaux*, qui dépendent à la fois du retentissement que peuvent créer dans l'organisme les poisons qui y sont déversés par l'hyperperméabilité intestinale, et également des organes chargés de la genèse et de l'élimination de l'indoxyle : foie et rein.

Il est évidemment d'autres substances aromatiques qui eussent pu, en principe, nous renseigner sur le fonctionnement intestinal, au même titre que l'indoxyle, par leur élimination urinaire. Cependant, il semble que les variations de l'indol intestinal, donc de l'indoxyle (après le stade hépatique), soient plus fidèlement enregistrées dans l'urine que celles des phénols intestinaux. La raison en est peut-être à la complexité du noyau indoxylrique plus difficilement détruit dans son cycle interne que le noyau plus simple des corps phénoliques. Grigaut apporte aussi une raison clinique à ce choix ; des observations suivies l'ont, en effet, amené à penser que les chiffres d'indoxylurie semblaient, mieux que ceux de la phénolurie, cadrer avec les phénomènes cliniques d'intoxication.

Nous ne voulons pas prolonger plus ce chapitre. Donnons simplement, en terminant, les conclusions de Grigaut et Heitz-Boyer, à savoir que le test indoxylurique, tout en ne constituant probablement pas le seul test capable de donner de tels renseignements, apporte un témoignage généralement fidèle de l'état de résorption anormale et d'hyperperméabilité pathologique, en deux mots du « fonctionnement interne intestinal ».

Nous conseillons, comme Guy Laroche et Grigaut, de rechercher le taux d'indoxylurie dans les urines des vingt-quatre heures, taux de concentration moyenne par jour. Guy Laroche et Grigaut ont montré, en effet, que la concentration de l'indoxyle était la seule valeur intéressante pour juger du degré de l'indoxylurie, le débit urinaire pouvant varier dans de grandes proportions, alors que la concentration moyenne est d'une valeur relativement stable.

TROISIÈME PARTIE

Les variations du taux de l'Indoxyle dans le sang en clinique.

CHAPITRE PREMIER

EXISTENCE D'UNE INDOXYLEMIE PHYSIOLOGIQUE

On n'a possédé pendant longtemps que des notions sommaires sur l'indoxyle sanguin ; à peine quelques auteurs de la seconde moitié du XIX^e siècle en signalent-ils l'existence, mais leurs études ne vont pas plus avant sur cette question, et cette présence leur paraît plutôt accidentelle. Il faut arriver à Hervieux, en 1904, pour que la notion d'indoxylémie physiologique soit, pour la première fois, suggérée, et encore au prix de quelles difficultés. Cet auteur, en effet, n'arriva à un résultat qu'après avoir traité plusieurs litres de sérum de cheval par l'isatine en solution chlorhydrique.

C'est véritablement seulement en 1911 que les recherches s'orientent dans une nouvelle voie, après la découverte d'une réaction un peu plus sensible, par Obermayer et Popper. Encore ne s'agit-il alors pour eux que d'un phénomène purement pathologique, la présence d'indoxyle dans le sang leur paraissant liée constamment au syndrome de néphrite chronique urémigène.

Enfin, Jolles, en 1913, met au point une méthode de recherche beaucoup plus sensible ; et les investigations sont poursuivies d'une façon méthodique, si bien qu'Haas arrive à déterminer que l'indoxyle existe physiologiquement dans

le sérum sanguin et que le taux de cette « indoxylémie physiologique » oscille entre 0 mgr. 26 et 0 mgr. 82 par litre de sérum.

Cette notion étant maintenant couramment admise par cliniciens et biologistes, il était naturel de se demander à quoi pouvaient correspondre, en clinique, les augmentations de ce taux, de même qu'on avait voulu auparavant établir ce rapport de causalité pour les variations du taux uréique. Les opinions varièrent sur ce sujet, furent même quelquefois contradictoires ; nous allons donner les étapes de cette discussion et préciser quelle semble être aujourd'hui la conclusion de ce problème.

CHAPITRE II

DONNEES THEORIQUES DE L'INDOXYLEMIE EN CLINIQUE

C'est en Allemagne que la question fut plus particulièrement étudiée à l'origine ; c'est également des auteurs de langue germanique qu'elle resta longtemps l'apanage, sans toutefois que les cliniciens français aient négligé de faire écho à ces travaux étrangers puisque, déjà en 1912, Troisier et Berthelot faisaient paraître, à la Société de Biologie deux notes sur le comportement physiologique et pathologique de l'indoxyle dans le sang.

Néanmoins, les premiers, Obermayer et Popper, en 1911, pensant à étudier les rétentions des corps aromatiques au cours des états urémiques, fixèrent leur choix sur l'indoxyle comme représentant de cette série de substances. Ce choix était d'ailleurs basé sur la facilité relative de détection de ce corps après la découverte, par Obermayer, du réactif encore usité au cours de la technique de Jolles.

A la suite de leurs recherches, ces auteurs crurent pouvoir conclure à la coexistence constante de lésions de néphrite chronique urémigène et de la présence d'indoxyle dans le sang. Ils n'attribuent d'ailleurs nullement à l'indoxylémie un rapport de causalité quelconque avec le syndrome urémique ; mais, pour eux, l'« Indikänamie » constituerait un signe pathognomonique des états urémiques. Ils firent d'ailleurs école, puisque Dorner et d'autres donnent après eux des conclusions analogues.

C'est alors que Jolles (1913) découvre sa réaction environ

cinq fois plus sensible que celle d'Obermayer, et cette nouvelle technique de recherche va modifier complètement les données primitives. En effet, Haas, comme nous l'avons déjà signalé, met en évidence l'indoxylémie physiologique et prouve ainsi que, par défaut de sensibilité de leur méthode, ce qu'Obermayer et Popper appelaient indoxylémie n'est, en réalité, qu'une hyperindoxylémie.

De cette nouvelle conception résultent de nouveaux travaux : Haas, Tcherkoff, et d'autres, s'appliquent à cette étude, mais surtout Becher et Rosenberg dont les conclusions représentent encore à peu de chose près l'opinion de tous les auteurs de langue germanique.

Pour Rosenberg, il existe une indoxylémie physiologique dont le taux, restant dans les limites définies par Haas, est soumis à l'alimentation et au régime des putréfactions intestinales. Mais à côté de cet état humoral normal, on observe des hyperindoxylémies dont l'apparition ne constitue pas un signe pathognomonique d'urémie puisqu'on peut les rencontrer au cours d'états pathologiques divers tels qu'occlusion intestinale, tumeurs hépatiques ou gangrènes.

Ainsi se trouve détruit tout l'absolu des conclusions d'Obermayer et de Dorner. Est-ce à dire qu'elles perdent toute valeur pratique ? Non, dit Rosenberg, car les seuls états dans lesquels ce signe existe également ne peuvent offrir aucune confusion avec les néphropathies. Ses conclusions, sur lesquelles reposent tous les travaux postérieurs sur l'indoxylémie, peuvent d'ailleurs s'énoncer ainsi :

A. A côté de l'indoxylémie physiologique, il existe :

1° Des hyperindoxylémies modérées de signification banale oscillant entre 1 mgr. et 1 mgr. 5. On les rencontre au cours d'états pathologiques divers, les maladies digestives principalement ;

2° Des hyperindoxylémies fortes dépassant 1 mgr. 5. Celles-ci, les seules qui aient été accessibles à Obermayer, sont particulièrement fréquentes au cours des néphrites

chroniques, mais se rencontreraient aussi dans d'autres états pathologiques (ci-dessus cités) .

B. Au cours des néphropathies, l'indoxylémie se comporte ainsi :

a) *Albuminuries*. — Indoxylémie normale ;

b) *Anuries*. — Rétention parallèle et progressive de l'urée et de l'indoxyle ;

c) *Néphrites aiguës avec rétention uréique*. — L'indoxyle est rarement retenu. Néanmoins sa rétention, lorsqu'elle se produit est tardive et disparaît précocement ;

d) *Néphrites chroniques*. — L'hyperindoxylémie serait précoce, constante, intense et persistante. Elle peut se constituer alors que l'urée est encore normale, et son taux peut rester constant alors que l'urée sanguine subit des variations importantes. Cette persistance indiquerait que l'état du malade reste grave malgré l'amélioration de l'état clinique ou de l'urée sanguine.

C. Enfin, l'indoxyle passerait facilement dans les liquides d'épanchements pleuraux et péritonéaux, alors qu'il apparaîtrait très rarement dans le liquide céphalo-rachidien où sa présence est l'indice d'une mort imminente.

Telles sont les données du problème. Les auteurs français et étrangers se sont attachés particulièrement à le résoudre depuis une quinzaine d'années. Nous allons maintenant aborder la question de plein-pied, exposer l'opinion d'ensemble des cliniciens français et donner les conclusions que nous croyons pouvoir tirer des observations de ces auteurs et de celles, peu nombreuses, que nous apportons ici.

CHAPITRE III

L'INDOXYLEMIE DANS LES DIVERS ETATS PATHOLOGIQUES

Des recherches que nous venons de mentionner, il résulte donc que la présence d'indoxyle dans le sang à un taux supérieur à la normale pourrait être constatée au cours de divers états pathologiques tout à fait étrangers au mal de Bright : occlusions intestinales, tumeurs hépatiques, gangrènes seraient ainsi capables de provoquer cette élévation. Certains auteurs étendirent leurs recherches aux diverses affections hépatiques, à la tuberculose pulmonaire, à la pneumonie, à l'eczéma. Le temps nous a manqué pour nous livrer nous-même à toutes ces recherches, mais il nous a semblé utile, pour rendre cette étude aussi complète que possible, de rapporter les conclusions tirées de ces diverses observations.

A. — *Indoxylémie dans la tuberculose pulmonaire.*

Peu de travaux ont été faits sur ce sujet ; néanmoins, Thiers et Krauthammer ont cru utile de rechercher ce taux à l'aide de la réaction de Jolles pratiquée suivant des données analogues à celles que nous avons indiquées ; dans tous les cas le résultat fut négatif, ce qui prouverait que le taux de l'indoxyle reste sensiblement normal (tout au moins inférieur au milligramme) dans le sang au cours de cette affection.

B. — *Indoxylémie dans la pneumonie.*

A. Vignolo Palombella s'occupa particulièrement de ces recherches (1927). Cet auteur réussit à déterminer une courbe des variations de l'hyperindoxylémie basée sur une série d'observations régulièrement suivies. Pour lui, durant la période aiguë de la maladie, il y a une élévation notable du taux de l'indoxyle sanguin ; rien de particulier au moment de la crise ; puis, à la période post-critique, il faut distinguer des cas de résolution normale, et d'autres de lente résolution. Dans les premiers, on observe un retour rapide du taux de l'indican à la valeur normale. Dans les autres, un retour lent et graduel en rapport avec la décroissance du processus pneumonique. Palombella conclut de ces oscillations que deux facteurs interviennent dans ce cas : le facteur fièvre et le facteur infection. Notons que le taux supérieur d'indoxyle sanguin enregistré par Palombella n'atteignait pas 1 mgr. 3, c'est-à-dire n'était pas décelable dans les conditions décrites plus haut. Ceci a son importance, nous le verrons.

Nous avons personnellement recherché l'indoxyle dans le sang d'une malade pneumonique (service de M. le professeur Mauriac), et les résultats se montrèrent négatifs aussi bien en opérant sur 5 cc. que sur 10 cc. de sérum sanguin. Nos conclusions sont analogues à celles de Thiers et Krauthammer.

C. — *Indoxylémie dans les affections hépatiques.*

La question était particulièrement intéressante, car il est fréquent d'observer, au cours des cirrhoses, des ictères, une augmentation notable du taux de l'indoxyle urinaire, et le foie ne joue-t-il pas un rôle capital dans l'élaboration de cette substance et de ses sulfoconjugués. H. Thiers, Krauthammer, Cabrini, s'attachèrent à cette étude, mais, dans tous les cas ou presque, si l'indoxyle voyait parfois

s'élever son taux urinaire, le taux sanguin restait au-dessous du taux des « fortes hyperindoxylémies » de Rosenberg.

Thiers enregistre seulement un cas d'indoxylémie fortement positive chez un malade atteint d'ictère grave terminal au cours d'une cirrhose.

Nous avons pratiqué nous-même deux examens, l'un chez un malade atteint de cirrhose atrophique, l'autre chez un malade atteint d'ictère infectieux grave ; dans les deux cas, la réaction de Jolles-Grigaut, pratiquée sur 5 cc. de défécât trichloracétique fut négative.

Il semble possible d'ailleurs (observation de Thiers) que l'indoxylémie atteigne un taux supérieur à la normale au cours de certains états hépatiques graves et prolongés, traduisant ainsi une répercussion rénale de l'insuffisance hépatique. Ces cas semblent toutefois peu fréquents et ils ont été peu étudiés.

D. — *Indoxylémie dans les cardiopathies.*

Thiers rapporte une trentaine de cas d'asystolie et d'hypertensions pures s'accompagnant ou non d'albuminurie ; l'urée peut parfois s'élever jusqu'à 1 gramme et plus, mais dans aucun de ces cas on n'observe d'hyperindoxylémies notables, c'est-à-dire décelables par la technique de Jolles-Grigaut. Dans deux cas cependant, Thiers a constaté des hyperindoxylémies importantes, mais il s'agissait de malades chez lesquels il y avait association certaine de néphrites. Dans les deux cas, la mort survint dans un délai très court.

Personnellement, nous avons observé cet été le cas d'un enfant, L..., âgé de 12 ans. Celui-ci avait été atteint, au cours de sa cinquième année, d'une crise de rhumatisme articulaire aigu, dont les conséquences immédiates ne parurent pas graves. Cependant, le dernier hiver, à l'occasion d'une bronchite aiguë, l'atteinte du cœur par le pro-

cessus rhumatismal devint évidente : insuffisance fonctionnelle généralisée du cœur se traduisant à l'auscultation par des souffles mitral, tricuspide, aortique ; en résumé, cœur dilaté dans tous les sens. A côté de ces manifestations cardiaques, cet enfant présentait de l'anasarque, une albuminurie importante, de l'oligurie. TA = 18/12 (Indice : 3 1/2). Urée sanguine : 0.95. Indoxylémie constamment négative. Indoxylurie fortement positive.

Dans ce cas, la répercussion rénale semble évidente ; on obtint d'ailleurs une amélioration passagère en faisant suivre à cet enfant un traitement opothérapique rénal (Inorénol).

Nous pensons donc, avec Thiers et d'autres auteurs, que les cardiopathies primitives, même ayant provoqué des manifestations rénales, n'entraînent pas la rétention de l'indoxyle. Ceci constitue, nous allons le voir, un élément intéressant de diagnostic.

E. — *Indoxylémie dans les occlusions intestinales.*

Thiers, sur les données de Rosenberg, rechercha la confirmation de celles-ci, mais ne put, en aucun cas, trouver d'hyperindoxylémies fortes. Seul le taux d'indoxyle urinaire subissait dans ces cas une augmentation notable.

D'une façon générale, nous venons donc de voir qu'au cours des affections dans lesquelles le rein ne semble pas directement en cause, l'hyperindoxylémie forte semble exceptionnelle ; il semble plutôt, en règle générale, sans toutefois mettre trop d'absolu dans cette assertion, que le taux de l'indoxyle sanguin n'y subit pas de variations sensibles (tout au moins quand on l'apprécie suivant la technique décrite au chapitre II).

CHAPITRE IV

INDOXYLEMIE DANS LES NEPHRITES

C'est au cours des néphropathies, nous l'avons vu, que Rosenberg a signalé l'importance particulière que revêt la constatation d'une hyperindoxylémie. Il est donc naturel que l'attention des auteurs français et étrangers ait été particulièrement attirée sur le comportement tant urinaire que sanguin de l'indoxyle au cours des affections rénales.

Après Troisier et Berthelot, Derrien, Gaston Giraud et Mlle Giraud, la question semble être provisoirement abandonnée en France et à l'étranger (l'Allemagne exceptée) ; à peine quelques notes paraissent-elles de temps à autre sur ce sujet. Il faut attendre à 1929 pour que cette étude soit replacée au premier plan avec H. Thiers et son élève Krauthammer, Rathery, Sigwald et Dérot, Guy Laroche, J.-J. Sérane et Maire, Gaston Giraud à nouveau, sans compter les nombreux auteurs qui font écho à l'étranger : Monias et Shapiro en Amérique, Beltrametti en Italie, pour ne citer que les principaux.

Pour beaucoup de ces auteurs, la valeur clinique des hyperindoxylémies est indéniable ; pour quelques-uns, sa subordination à des facteurs intestinaux en diminuerait l'intérêt. Quoi qu'il en soit, nous croyons, comme H. Thiers, que ce sujet doit être envisagé sous un angle essentiellement pratique pouvant se résumer en cette proposition : Quelles conclusions peut-on tirer en présence d'une réaction de Jolles-Grigaut positive dans les conditions précisées au début de ce travail ?

Nous venons de voir que, d'une façon générale, cette

réaction était négative dans les affections qui laissent intact l'élément rénal ; qu'elle était aussi négative dans les cardiopathies dont la prolongation pouvait léser secondairement le rein.

Dans les affections rénales, d'autre part, tous les auteurs précités semblent s'être mis d'accord sur la présence élective d'hyperindoxylémies au cours des néphrites chroniques urémigènes. Les observations ci-dessous, qui nous sont personnelles, sont bien en accord avec cette opinion.

OBSERVATION I

(Service de M. le Professeur DUPÉRIÉ).

L. P..., femme de 43 ans n'ayant dans ses antécédents aucune maladie infectieuse. Quatre grossesses. Les deux premières normales, la troisième albuminurique depuis le septième mois ; la quatrième interrompue au troisième mois avec à ce moment une forte albuminurie. La malade n'a jamais suivi de régime avant son entrée à l'hôpital ; elle s'adonnait aux occupations de fermière. Le début de la maladie est insidieux et progressif durant les deux mois qui précèdent l'hospitalisation.

C'est l'apparition d'œdème malléolaire, de petits signes de Brightisme ; la diminution de la quantité des urines qui deviennent bouillon de bœuf ; l'appétit diminue progressivement ; apparaissent des vomissements, des débâcles diarrhéiques, la céphalée s'accroît, devient constante. Les œdèmes se généralisent.

A son entrée à l'hôpital, la malade présente un tableau complet de brightisme confirmé :

Œdème généralisé, blanchâtre, très dépressible.

Épanchements pleuraux d'importance moyenne à formule cytologique d'hydrothorax.

Ascite répondant aux mêmes caractères.

Souffle péricardique avec épanchement.

Rythme cardiaque embryocardique.

Tachycardie : 125.

TA d'abord à 29/12. La maxima se rapprocha progressivement de la minima. Indice : 1 à 1 et demi.

	1 ^{er} dosage : 3 gr. 40
Urée sanguine :	2 ^e dosage : 2 gr. 80 cinq jours après.
	3 ^e dosage : 2 gr. 35 24 heures av. décès.

Indoxyle sanguin invariable : 15 mmgr.

Indoxyle urinaire : 28 mmgr.

Cette malade mourut subitement vingt-quatre heures après le dernier dosage, environ trois semaines après son hospitalisation.

OBSERVATION II

(Service de M. le Professeur MICHELEAU).

G..., malade âgé de 62 ans, entré dans le service avec de petits signes de brightisme. Bruit de galop. Urines peu abondantes. Œdème malléolaire discret. Dyspnée d'effort. Hypertension, 18/12.

Urée sanguine : 1 gr. 78.

Indoxyle sanguin : 4 mmgr.

Ce malade meurt un mois et demi après son hospitalisation et l'autopsie confirme le diagnostic de néphrite chronique porté (petit rein blanc contracté).

OBSERVATION III

(Service de M. le Professeur MAURIAC).

Raymond C... entre à l'hôpital le 30 janvier 1933 sur les conseils de son médecin à la suite d'un épistaxis particulièrement abondant.

Le début des troubles remonte au mois d'octobre 1932. Jusqu'à cette date, il a toujours travaillé ; souffrant seulement de maux de tête siégeant au niveau des régions temporales et survenant toujours après le repas de midi, ceux-ci nécessitaient l'absorption de rhiféine qui amenait le soulagement après vomissements des aliments ingérés au cours du repas.

Le malade avait observé aussi à ce moment qu'il urinaït plus fréquemment, plus abondamment et qu'il était obligé de se lever la nuit jusqu'à trois fois. Il souffre, au cours de la miction, de vertiges, bourdonnements d'oreilles, d'une douleur sourde de la région hypogastrique. Enfin, le moindre effort déterminait chez lui de l'essoufflement.

Le 4 octobre 1932, il éprouve pour la première fois des troubles visuels. Puis il voit son corps augmenter de volume, son teint devenir jaunâtre. Son appétit disparaît, les vomissements post-prandiaux deviennent très fréquents. Enfin, au cours du mois de décembre, il note une diarrhée importante, impérieuse et douloureuse qui a duré une huitaine de jours.

Il s'alite au début de janvier et c'est un violent épistaxis d'une

durée de quinze heures qui motive directement son entrée à l'hôpital.

Dans ses antécédents, on note une pneumonie à l'âge de dix ans, du paludisme, de la dysenterie et de l'éthylisme.

Signes à l'entrée à l'hôpital :

Malade fatigué, abattu ; teint jaunâtre, terreux.

TA après une saignée de 200 cc. : 18/10.

Bruit de galop ébauché. Toux, dyspnée au moindre effort. Râles sous-crépitants, pectoriloquie aphone.

Appétit diminué, langue saburrale, douleurs épigastriques et abdominales. Selles diarrhéiques.

Gros foie un peu douloureux ; léger reflux hépato-jugulaire.

Urines : 1.000 cc. par jour, jaune clair sans trouble.

Réflexes tendineux normaux. Sensibilité exagérée.

Réflexes oculaires normaux.

Urée sanguine : 3 gr. 45.

Indoxylémie : 25 mmgr.

Albuminurie : 1 gr. 50 par litre.

Chlorures : 5 gr.

Le 1^{er} février 1933. — Le malade se plaint d'une douleur brutale, soudaine, intense, de la région mésocardique. On note l'apparition d'un bruit surajouté sans aucune propagation semblant correspondre à un frottement péricardique.

Le 3 février 1933, un nouvel examen biochimique est pratiqué :

Urée sanguine : 4 gr. 80.

Indoxyle sanguin : 25 mmgr. environ.

Le 2 mars 1933, après quelques jours de rémission, le malade est repris d'épistaxis. Souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle. Somnolence exagérée. TA : 16-8.

Il part le 5 mars 1933 dans un état alarmant et meurt quelques jours après.

De ces observations et avec l'appui de nombreuses autres analogues, recueillies et publiées par Rathery et Sigwald, Guy Laroche, Sérane et Maire, il semble qu'on puisse conclure, à la suite de Rosenberg, à la présence d'hyperindoxylémies dans tous les cas de néphrites chroniques azotémiques confirmées. Il semble également que l'existence de ces taux anormaux d'indoxyle assombrisse singulièrement le pronostic de ces néphropathies. Toutefois, cet intérêt pronostique pourrait paraître diminué dans nombre de ces observations, du fait de l'azotémie uréique élevée permettant déjà, d'après les règles édictées par Widai, de porter ce pronostic sombre.

Néanmoins, quelques observations des auteurs précités et notre observation I tendraient à renforcer l'argument invoqué en faveur de l'indoxyle : l'hyperindoxylémie, une fois constituée présenterait une stabilité plus grande que le taux d'urée sanguine. Ceci n'a d'ailleurs rien d'absolu et concerne plutôt les fortes hyperindoxylémies (dépassant 5 milligrammes) ; de petites élévations du taux de ce corps dans le sang pouvant fréquemment régresser parallèlement à l'urée sanguine et en même temps que l'état clinique s'améliore.

Le gros intérêt de la recherche du taux de l'indoxyle sanguin résiderait surtout dans le fait que sa rétention serait parfois antérieure à celle de l'urée ; opinion admise par Rosenberg, Thiers, Guy Laroche et Grigaut ; c'est là une idée que nous aurions aimé étudier, mais nous n'avons pu trouver de malades à ce stade pré-azotémique. En effet, les malades suivis dans les services hospitaliers se présentent le plus souvent avec un syndrome brightique bien confirmé ; ce serait surtout en clientèle que le praticien pourra dépister par cette recherche une néphrite à sa phase pré-azotémique : avec une urée sanguine très légèrement élevée (0,60) ; une hyperindoxylémie et une uricémie déjà révélatrices d'un certain degré d'insuffisance rénale. Les observations de J.-J. Sérane et Maire confirment ce point de vue ; car si quelques-unes d'entre elles concernent de grands azotémiques ; d'autres, au contraire, sont celles de petits débilites rénaux, c'est-à-dire de malades dont l'azotémie uréique plus ou moins inférieure au gramme et chez qui l'élimination de la phénol-sulfo-phthaléine un peu abaissée furent des indications suffisantes à une cure de régime complétée par la cure hydro-minérale ; chez ces malades l'indoxylémie était souvent normale, mais chez quelques-uns son élévation persistante a permis d'envisager l'existence de lésions plus ou moins étendues, de sclérose rénale ; de là des indications thérapeutiques et de diététique précises, dans l'application desquelles un pro-

nostic primitivement fâcheux pourra se trouver singulièrement amélioré parallèlement à l'état clinique.

C'est dans ce but d'étudier les petites azotémies que Guy Laroche, Schulman et Desbordes firent des recherches chez les vieillards, si fréquemment porteurs de petites scléroses rénales, et leurs conclusions semblent intéressantes et bien concordantes. « On peut conclure de ces recherches, disent-ils, que l'indoxylémie chez les vieillards est une rétention, souvent associée à l'azotémie et à une diminution souvent importante de l'élimination de la phénol-sulfophtaléine. Son apparition chez ces sujets nous paraît être l'indice d'un état d'insuffisance rénale accentuée ; elle est un élément précieux pour le pronostic. »

Il est encore un autre point de vue qui peut montrer tout l'intérêt qu'on peut accorder à la recherche de l'indoxylémie. Guy Laroche a fait une étude très récente des néphrites purement azotémiques ; et il lui semble bien qu'au cours de ces états pathologiques, l'association d'hyperindoxylémies à l'élévation du taux uréique sanguin soit un test précieux, pour la confirmation de l'insuffisance rénale présumée.

Castaigne étudiait tout dernièrement les azotémies d'origine extra-rénales et envisageait la difficulté particulière qu'il y a à faire le diagnostic entre ces azotémies et certains syndromes brightiques azotémiques, mais sans hypertension. Dans l'étude précitée, Guy Laroche envisage aussi ce point de vue :

« C'est à propos des sujets présentant une azotémie modérée entre 0 gr. 45 et 1 gramme qu'on doit se poser la question des azotémies ne dépendant pas à proprement parler d'une insuffisance rénale.

» Comment reconnaître parmi ces malades ceux dont l'hyperazotémie dépend d'une déficience du parenchyme rénal et ceux dont l'hyperazotémie dépend de facteurs extra-rénaux ?...

» Dans des cas aussi difficiles que ceux que nous avons

à envisager, il est nécessaire d'accumuler les épreuves de fonctionnement rénal...

» La recherche de l'indoxylémie peut également donner des indications intéressantes. Bien que l'hyperindoxylémie dépassant le demi-milligramme ne s'observe surtout que dans le cas où l'azotémie dépasse le gramme, *elle peut exister chez des sujets ayant de 0 gr. 50 à 1 gramme d'urée: dans ce cas, la présence d'une réaction de Jolles-Grigaut positive dans le sérum d'une façon durable est un indice précieux d'insuffisance rénale.* »

Tels sont les principaux éléments sur lesquels repose l'intérêt qu'on peut attacher à la constatation d'une hyperindoxylémie. Nous n'avons parlé dans ce chapitre que des néphrites chroniques azotémiques. Il semble en effet qu'au cours des autres états néphropathiques entraînant une azotémie appréciable la constatation d'une hyperindoxylémie soit beaucoup plus rare. En particulier au cours des néphrites aiguës azotémiques, il n'existe généralement pas de rétention d'indoxyle, et si exceptionnellement celle-ci se produit, elle est tardive, fugace et disparaît précocement ; on ne peut, par ailleurs, lui attribuer plus de valeur pronostique qu'à l'azotémie urémique. La même observation semble s'appliquer aux néphrites subaiguës.

En terminant, nous conseillerons de toujours rechercher parallèlement à l'indoxylémie, le taux de l'indoxyle urinaire. Thiers note en effet dans une de ses observations qu'une diminution du taux d'indoxyle sanguin n'avait pas du tout coïncidé avec une amélioration de l'état clinique, mais simplement avec une diminution parallèle de la production d'indol dans l'organisme (affirmée par l'indoxylurie décroissante). On discute encore sur la possibilité d'indoxylémies sans indoxyluries concomitantes, aussi avons-nous négligé faute d'observations de prendre position dans ce débat. Rathery cite quelques cas opposés aux conclusions de Thiers ; il pense toutefois que les deux recherches doivent être faites parallèlement, et avec lui Grigaut et Guy Laroche.

CONCLUSIONS

Les conclusions de cette étude se rapportent au dosage, au métabolisme et à l'intérêt clinique de l'indoxyle.

I. Dosage.

Nous avons confirmé les faits suivants :

1° La méthode de Jolles permet un dosage simple, pratique et très suffisamment précis de l'indoxyle dans le sang, les urines et les liquides physiologiques en général.

2° Ce dosage doit porter sur un sérum ou une urine ne contenant aucune trace d'hématine qui fausserait complètement les résultats.

3° A l'état physiologique, l'indoxylurie est de l'ordre de 5 à 15 milligrammes par litre. Dans le sérum sanguin le taux physiologique de l'indoxyle assez variable oscille entre 0. 26 et 0. 82 milligramme par litre.

II. Métabolisme.

Nous n'apportons aucune notion nouvelle sur le métabolisme de l'indoxyle dans l'organisme, mais une synthèse des nombreux travaux effectués sur cette question de chimie biologique.

1° L'indoxyle est un produit de déchet azoté éliminé par les reins.

2° L'indoxyle dérive de l'indol lequel résulte principalement de la désintégration putréfactive des matières protéiques; et accessoirement de l'hémoglobine par un processus de cyclisation ou de réactions chimiques endogènes dont le mécanisme n'a pas été encore bien défini.

III. Clinique.

En nous basant sur nos observations, nous pensons, d'accord avec Rosenberg, Thiers, Rathery et Guy Laroche que :

1° Les variations de l'indoxylurie enregistrées d'après le taux de concentration moyenne de l'indoxyle dans les urines, renseignent assez exactement sur le fonctionnement interne intestinal.

2° Une hyperindoxylémie persistante, supérieure à 1, 5 milligramme par litre, traduit d'une manière constante une insuffisance fonctionnelle ou organique du rein.

3° Dans les néphrites chroniques le taux de l'indoxyle s'élèverait parfois avant celui de l'urée sanguine. L'hyperindoxylémie une fois constituée serait plus constante que l'azotémie urémique.

4° Il ne saurait être question d'attribuer à l'indoxyle les symptômes constatés au cours de l'urémie, ce corps doit seulement être considéré comme le témoin de la rétention des substances de la série aromatique.

5° Au cours des néphrites aiguës et subaiguës le taux de l'indoxyle sanguin rarement supérieur à la normale n'a pas plus de signification pronostique que celui de l'urée. Sa rétention, quand elle se produit, serait la dernière à apparaître et la première à disparaître.

6° Au cours des grandes azotémies du mal de Bright, les taux de l'urée et de l'indoxyle s'élèvent généralement parallèlement. Mais il arrive que leurs rétentions soient dissociées, ce serait alors le taux de l'indoxyle, plus que celui de l'urée qui réglerait le pronostic. Toute rétention d'indoxyle qui, à plusieurs examens successifs, dépasse 10 à 12 milligrammes, comporte à plus ou moins brève échéance un pronostic fatal.

7° La rétention de l'indoxyle ne s'observe pas au cours des affections hépatiques pures. Son apparition laisse supposer une participation rénale.

8° Chez les cardio-rénaux dont le syndrome cardiaque a

précédé les manifestations rénales, s'il arrive que le taux uréique s'élève anormalement; au contraire, l'indoxyle semble rester neutre; ceci est d'une importance diagnostique première, car on hésite souvent à se prononcer chez ces malades, sur l'organe qui aurait été primitivement touché; la présence d'une hyperindoxylémie est très nettement en faveur de l'antériorité du processus rénal.

9° Enfin la constatation d'une hyperindoxylémie est intéressante au cours de ces azotémies extra-rénales et des azotémies « par surcroît » bien décrites par Castaigne, car elle permettrait de démontrer l'existence d'une participation rénale dans les cas où le diagnostic des altérations rénales est extrêmement difficile.

Vu,
pour le Doyen, l'Assesseur
J. GUYOT.

Vu, bon à imprimer :
Le Président
R. CRUCHET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, 11 janvier 1934
Le Recteur de l'Académie de Bordeaux,
A. TERRACHER,

BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Codounis.** — Sur l'élimination des phénols, *Académie de Médecine*, — 4 juin 1929.
- Achard et Castaigne.** — Diagnostic de la Perméabilité Rénale, *Société Médicale des Hopitaux* : 30 avril 1897, 14 janvier 1898, 24 juin 1899.
- G. Barr.** — Die Indikanämie, ein Frühzeitiges und verlässliches Symptom von Niereninsuffizienz, *Wien Arch. f. Inn. Med.* 1922, p. 353.
- E. Becher.** — Ueber Indikanretention in den Geweben (*Deutsch-Arch f. Klin. Med.*, Leipzig, 1919, t. cxxix, p. 8).
Ueber die Verteilung des Indikan in Organismus unter Normalen und Pathologischen Vorhältnissen, *Ibidem.* Leipzig, 1920, t. CXXXIV, p. 325.
Welche Diagnostischen Schlüsse lassen sich aus starken Verschiedenheiten im Ausfall des Indikan und Xanthoprotein Probe ziehen ? Eine neue Einteilung der Urämie, *Munchen Mediz. Wochenschrift*, t. LXXVII, n° 11, p. 432, 1932.
Die Renalen Wirkungen des Harnstoffs, *Deutsch Arch. f. Klin. Med.* Leipzig, 1924, t. XCLV, p. 222.
- Beltrametti.** — Etude de la fonction rénale et spécialement de l'indicanémie, *Clinica Medica Italiana*, n° 6, juin 1932, p. 43, t. LXII.
- A. Billi.** — Relation entre l'indican et la réaction xanthoprotéique, *Bull. Soc. Ital. di Biol. Sper.*, t. VI, p. 140, 1931.
- Blumenthal et Rosenfeld.** — Ueber die Entstehung des Indikan im thierischen Organismus, *Charité Annal.*, Berlin 1903, p. 46 à 58, t. XXVII.
- J. E. W. Brocher.** — Présence d'indicanémie et de substances aromatiques dans la décompensation cardiaque extrême et l'intoxication par la morphine, *Klinische Wochenschrift*, X, p. 294, février 1931.
- Bussalai.** — Fonction rénale et Indicanémie dans l'eczéma, *Dermosifilografo*, t. II, p. 169, avril 1927.
- S. Cabrini.** — L'Indican dans l'insuffisance et le diabète hépatiques, *Morgagni*, t. LXVIII, p. 1473, novembre 1926.
Variations de l'indicanémie chez les sujets normaux, *Morgagni*, t. LXVIII, p. 1409, novembre 1926.

- L. Caporali.** — Recherche préopératoire et postopératoire de l'indicanémie, *Minerva medica*, t. VII, p. 1420, décembre 1927.
- Carnot, Gérard et Rathery.** — A propos de l'azote résiduel du sang dans les néphrites, *Comptes rendus Société de Biol.*, t. LXXXIV p. 83, 15 janvier 1921.
- J. Castaigne.** — Etude de la perméabilité rénale, *Gazette des Hôpitaux*, 1905, p. 1707.
- J. Castaigne et J. Chaumerliac.** — « Les Azotémies d'origine extra-rénales », *Journal Médical français*, t. XXII, no 9, sept. 33.
- Mariano Castex et M. Steingart.** — « Indoxiluria e indoxilemia », *Archiv. Argentinos de enfermedades del Apparato digestivo y de la nutricion*, 1928, t. III, p. 403.
- Chage et Myers.** — « The value of recent laboratory tests in the diagnosis and treatment of nephritis », *J. A. M. A. Assoc.*, 1916, n° 13, p. 929.
- Coutinho et Pedrosa.** — « Valeur clinique de l'indicanémie », *Arch. Brasil. de méd.*, t. XXI p. 366, juil. 1931.
- Cristol.** — « Recherches sur les théories de Chabanier relatives aux néphrites chroniques », *Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 27 novembre 1925.
- Daniele Michetti.** — Valeur diagnostique et pronostique de l'indicanémie dans les néphrites », *Folia. Clinic. Chim. e micr.*, t. II, p. 69, mars 27.
- Dorner.** — « Le diagnostic de l'urémie par la mesure de l'indican du sérum des exsudats et transsudats », *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1914, t. CXIII, p. 342.
- Jean-Charles Roux.** — « L'équilibre entre les fermentations et les putréfactions dans le côlon. Ses variations et leur valeur sémiologique », *Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, avril 1930, p. 401.
- Derrien.** — Deux réactions de l'indoxyle et un nouveau pigment urinaire rouge », *Société chimique de France (Section de Montpellier)*, 17 juin 1910).
« Deux nouvelles réactions colorées de l'indoxyle; indoxyle et réactif de Millon; indoxyle et indol; applications biologiques », *Ibidem*, 7 juillet 1916.
- Derrien et Melle M. Giraud.** — « Recherche de l'hyperindoxylémie dans les rétentions azotées », *Société Chimique de France (Section de Montpellier)*, 27 avril 1917).
- Distaso et Schiller.** — « L'indican urinaire est d'origine intestinale », *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 29 mai 1915.
- M. S. S. Earlam et A. Bolliger.** — « Hyperindicanémie expérimentale, relation avec l'urémie », *Austral. Journ. Experim. Biol. and Medical Sciences*, t. VIII, p. 209, décembre 1931.
- Eigenberger.** — « Zür Praktischen Bedeutung die Blutindikandestimmung nar Jolles-Haas », *Zentralb. für Innere, Mediz., Leipzig.*, 1922, p. 445.

- Eppinger et Kisch.** — « Die Nefritisfrage », 2^e édition, *Verlag von Moritz Perles*, 1923.
- Enriquez et Binet.** — L'Indicanurie, pathogénie et valeur sémiologique, *Tribune Médicale de Paris*, 1907, p. 213 à 215.
- Ewins et Laidlaw.** — The fate of indolethylamine in organism (*Biochem. J. Cambridge*, 1913, p. 18-25).
- Fara.** — Intorno al iperindicanemia, *Policlin. Roma*, 1917, *sez. med.* p. 385.
- Fittipaldi.** — Una nova reazione del l'indossile glicuronico orinario, *Giorn. intern. d. scien. med. Napol.*, 1906, p. 22.
- J. Galvez et F. C. Garate.** — Valeur pronostique de l'indicanémie dans la chirurgie urinaire, *Rev. de especialidad*, t. VI, p. 1110 novembre 31.
- Gautier et Hervieux.** — Indoxylurie consécutive à l'injection d'indol dans le foie par la veine abdominale chez la grenouille, *C. R. Société Biologie*, 1919, p. 1302 à 1304.
- G. Giraud.** — Rétention indoxylémique et néphrite chronique, *Journal Méd. Français*, 1930, p. 329, t. XIX.
- G. Giraud et Melle Giraud.** — De l'influence correctrice du goutte à goutte rectal magnésien et glycosé-magnésien sur les rétentions indoxylémiques, 64^e Congrès des Sociétés savantes, Clermont-Ferrand, 1931, p. 417.
- G. Giraud, Melle Giraud et P. Monnier.** — De la signification de l'indoxylémie au cours des rétentions azotées d'origine rénale. Considérations pathogéniques, cliniques et thérapeutiques, *Journal Médical Français*, juillet 1933, t. XXII, p. 234.
- Melle M. Giraud.** — *Etudes sur les rétention azotées*, Thèse de Montpellier, 1917.
- Guy Laroche, A. Grigaut et Poumeau-Dellile.** — Les variations de l'indoxyle urinaire sous l'influence de la diurèse, *C. R. de la Société de Biologie*, 1929, t. CI, p. 450.
- Etude expérimentale du mécanisme de la concentration de l'indoxyle urinaire, *C. R. de la Société de Biologie*, t. CII, 1929, p. 532.
- Guy Laroche et Poumeau-Delille.** — Recherches cliniques et expérimentales sur l'indoxylurie, *Annales de Médecine*, mars 1932, t. XXXI, p. 349, *Ibidem*, oct. 1932, p. 221.
- Guy Laroche et Desbordes.** — Note sur l'oxydation expérimentale de l'indol dans l'organisme, *C. R. Soc. Biol.*, 30 janvier 1932.
- Guy Laroche, Schulmann et Desbordes.** — L'Indoxylémie chez les vieillards; *Compte rendus de la Société de Biologie*, Paris 24 janvier 1932, n^o 3, p. 290.
- Guy Laroche, J. J. Sérane et Maire.** — Recherches cliniques sur l'indoxylémie dans les néphrites chroniques, *Bull. et Mém. soc. méd. hop. Paris*, 24 mars 1933, n^o 11.
- Guy Laroche, Grigaut, Sérane et Bréhier.** — L'Indoxylémie, test

d'insuffisance rénale, sa valeur sémiologique, *Journal médical français*, juillet 1933, t. XXII, p. 234.

Guy Laroche. — Les néphrites chroniques purement azotémiques, *L'insuffisance rénale*, Congrès d'Evian, 18-20 septembre 1933, p. 165.

R. B. H. Gradwohl et Blaivas (A. J.). — Blood Chemistry and Nephritis, *The newer methods of Blood and Urine chemistry*, p. 275, Saint Louis, 1920.

Gruat et Rathery. — Les variations de la teneur du sang en azote uréique, azote total et azote résiduel chez les urémiques, *Compt. Rend. Soc. de Biol*, t. LXXXVIII, p. 766, 29 mai 1920.

A. Grigaut et M. Heitz Boyer. — L'Indoxylurie, test urinaire du fonctionnement intestinal; son dosage, sa signification et son intérêt dans le syndrome entéro-rénal et ses syndromes associés. *Journal Médical Français*, juillet 1933, t. XXII, p. 214.

B. Griesbach. — Signification de l'indicanémie dans les affections pulmonaires, *Munchen. Med. Wochenschr.*, t. LXXVII, p. 855, mai 1930.

Haas. — Ueber Indikanämie (Vorläufige Mitteilung), *Munchener medizin. Wochenschrift*, 1915, t. XXXI, p. 1043.

— Der Indikangehalt des menschlichen Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen (Giessen, Leipzig, 1916), *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1916, t. CXIX, p. 177 et 1917, t. CXX,

— Das Blutindikan und sein praktische diagnostische Bedeutung *Munch. med. Wochenschr.*, 1917, t. XLII, p. 1363.

Heim et Tcherkoff. — Les formes cliniques de l'urémie. *Revue médicale de la Suisse Romande*, 1918, t. XXXVIII, p. 15.

Hellmuth. — Untersuchungen über indikanämie am Endoder Schwangerschaft., *Klin. Wochenschrift*, Berlin 1923, p. 1118.

Hensel. — Indican dans le sérum de la mère et de l'enfant à la fin de la grossesse normale, *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynak.*, t. XCVIII, p. 276, 1930.

Hervieux. — Recherche de l'indoxyle dans le sang, *Comptes rendus de Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 622.

A. Jolles. — Ueber eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des Indikan im Harne, *Zeit. f. physiolog. Chemic.*, 1915 t. LXXXVII, p. 347 et t. XCIV, p. 79.

— Darstellung des Harmindikans, *Biochem. Zeitung*, 1915, t. LXVIII, p. 347 et LXIX, p. 467.

— Ueber den Nachweis von Indikan mittels alkoholischer Thymol-lösung und über Indikanämie, *Archiv. der Pharmacie*, 1928, t. CCLXVI, p. 40.

Klein. — Ueber die Beziehung der Indikanämie zur Retention und zum toxischen Eiweiszerfall bei der Niereninsuffizienz, nebst einem Beitrag zur Frage der Pathogenese der echten Uremie *Zentralblatt f. innere Medizin*, 1925, XLVIII, p. 1137.

- Klopstock et Kowarski.** — Praktikum, *Verlag von Urban und Schwarzenberg*, 1927.
- Koetscher.** — Beobachtungen zur Frage der Indikanämie *Klin. Wochenschr.* 1926, t. V, p. 2405.
- Krauthammer.** — *L'Indoxylémie dans les Néphrites*, Thèse de Lyon, 1930, n° 296.
- Y. Kishi.** — Etudes expérimentales sur la formation de l'indican *Tohoku J. Exper. med.*, t. XI, p. 504, nov. 1928.
- Krokiewicz.** — Ueber den prognostischen Wert des Indikans im Blutserum bei Nierenentzündungen, *Virchows Arch. f. Path. Anal.* 1927, t. CCLXVI, p. 239.
- Détermination de l'Indican pour le pronostic des néphrites *Polska gaz.*, t. VI, p. 335, mai 1927.
- Labbé et Vitry.** — L'Indican urinaire dans le jeûne *Comptes rendus Soc. de Biol.*, 1907, p. 1142.
- L'Indican urinaire dans quelques états pathologiques, *Ibidem* 1907, p. 172 à 174.
- Ingestion d'indol et élimination d'indoxyle, *Ibidem*, 1908, p. 351.
- L'Indicanurie du lapin, *Ibidem*, 1907, p. 586.
- A. von Lichtenberge.** — Recherche clinique de l'indicanémie dans les cas de rétention d'urine, *Transact. Am. Ass. Génito. Urin. Surgeons*, t. XXIII, p. 301, 1930.
- Liviérato et Simoneto.** — De l'indicanurie et de l'hyper-indicanémie, *Recherches cliniques et expérimentales. Acta medic. Scandinav.* 1930, vol. LXXIV, fasc. I p. 59.
- Machold.** — Schwefelsaure Probe für Indikan in Urämie. *Wien. Klin. Wochenschrift* 1911, t. LXXII.
- L'acide indoxylsulfurique dans l'Urémie, *Wien. Klin. Wochenschr.* t. XLI, p. 447, mars 1928.
- L. Magnani.** — Valeur clinique de l'Indicanémie en gynécologie, *Rivist. Ital. di ginecol.* t. VIII, p. 668, février 1929.
- Maillard.** — Le problème des origines de l'indoxyle, *Compte rend. Société de Biologie*, 1907, p. 409.
- Sur la nature de l'Indican, *Ibidem*, 1903, p. 1332 à 1334.
- Limite de sensibilité du dosage de l'indoxyle par la méthode de sulfonation, *Ibidem*, 1906, p. 518.
- Sur la question de l'indoxyle et de ses sulfoconjugués dans l'urine, *Ibidem*, 1903, p. 1508.
- Metchnikoff.** — Etudes sur la flore intestinale. Toxicité des sulfoconjugués de la série aromatique, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1913, t. XXVII, p. 893.
- G. Moewes.** — Méthode de détermination de l'indican et intérêt diagnostique, *Deutsch. Med. Wochenschr.*, t. LVII, p. 407, mars 1931.
- Monias et Shapiro.** — La valeur de la détermination de l'indoxyle dans le sang en cas d'insuffisance rénale, *Arch. of intern. médecine*, 1930, t. XLV, p. 573.

- M. Muto.** — Détermination quantitative de l'indican dans le sérum et les urines comme test de fonctionnement rénal en chirurgie, *Tohoku. J. of. Exper. Med.*, t. XI, juillet, 1928.
- Obermayer et Popper.** — Ueber Urämie, *Zeitschr f. Klin. Med.*, 1911, t. LXXII.
- Obermayer.** — Ueber eine Modification der Indikanprobe, *Wien. Klin. Wochens.*, 1890, p. 176.
- H. Paillard.** — La valeur de l'indoxylémie et de l'indoxylurie, *Soc. des sciences médicales de Gannat et de Clermont-Ferrand*, 6 déc. 1931.
- A. G. Phocas.** — L'Indican dans les néphrites et les néphrites expérimentales par l'indol, *Annales de l'Institut Pasteur*, mai, 1927, t. XII, p. 576.
- Expérimentation sur le rôle de l'indol dans la production de l'indicanémie dans les néphrites, *Annales de l'Institut Pasteur hellénique*, 1928, t. II, p. 145.
- Porcher et Hervieux.** — Note sur l'indoxyle urinaire, *Compte Rendu. Société Biol. Paris*, 1903, p. 862.
- Rathery et Derot.** — Recherches récentes sur les rétentions azotées dans les néphrites chroniques. *Gazette médicale de France*, 15 septembre 1932.
- Rathery et Sigwald.** — L'Indoxylémie dans les néphrites, *C. R. de Société Biologie Paris*, 19 juillet, 1930, p. 1827.
- Rosenberg.** — Sur l'indicanémie et l'hyperindicanémie des sujets à rein malade et des sujets à rein sain, *Munchener medizinische Wochenschrift*, 1916, n° 4, p. 117 à 120.
- Etudes expérimentales sur les rapports de l'Azolémie urémigène avec l'indicanémie et l'indicanurie, *Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. Leipzig*, 1916, p. 18 à 284.
- Dosage de l'indican dans le sang en tant que test d'exploration du fonctionnement rénal, *Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Leipzig*, 1917, p. 472.
- Recherche sur la chimie pathologique de l'azote total non colloïdal dans les maladies des reins, *Arch. J. Exper. Pathol. und Pharmakol. Leipzig*, 1920, t. LXXXVI, p. 15 à 48.
- Rubsamen.** — Ueber die Bedeutung der Indikanämie und hyperindikanämie im der Schwangerschaft bei Nierenkranken und Nierengesunden, *Arch. f. Gynack*, Berlin, 1922, p. 397.
- K. Shibayama.** — L'Indicanémie chez le fœtus, *Jap. J. M. Sciences Tr. Biochem.* t. I, septembre 1917, p. 111 à 117.
- Schilling et Holtzer.** — Indicanémie dans l'insuffisance rénale *Munchener medizinische Wochenschrift*, 1923, t. LXX, p. 1246.
- L. Serra.** — Valeur de l'Indicanémie comme test du fonctionnement rénal, *Arch. Ital. di Urol.* t. VIII, p. 85, septembre 1931.
- S. P. Solomin.** — Valeur clinique de l'Indicanémie, *Vratch. gaz.*, t. XXXIV, p. 609, avril, 1930.
- M. Szour.** — Valeur clinique de l'urée et de l'indican dans les exa-

- mens du sérum sanguin, *Deutsch. med. Wochenschr.*, t. LIII, p. 319, février 1927.
- A. Tarsitano.** — Relation entre l'indican du sang et des urines et l'indol des fèces, *Folia Medica*, t. XVI, p. 1902, septembre 1930.
- H. Thiers.** — Evolution parallèle et régressive de l'indoxylémie et de l'indoxylurie au cours d'une azotémie à marche progressive liée à une compression urétérale par néoplasme pelvien, *C. Rend. Société Biologie*, Lyon, 16 dec. 1929, t. CIII, p. 91.
- A propos de la valeur pathogénique de l'indicanémie. *La Pratique médicale française*, mars 1930, p. 13.
- Valeur séméiologique de l'indoxylémie dans les maladies des reins, *Journal de médecine de Lyon*, 20 avril 1931, p. 241.
- L'Indoxyle du sérum n'est pas ultrafiltrable, *Société de Biologie de Lyon*, 20 avril, p. 162.
- Valeur séméiologique de l'indoxylémie *Journal Médical Français* juillet, 1933, t. XXII, p. 245.
- Coloration jaune du chloroforme observée avec la méthode de Jolles pour la recherche de l'indoxyle, *Société de Biologie de Lyon*, 18 mai 1931, p. 643.
- Tcherkoff.** — Indicanémie et urémie, *Deutsche medizin. Wochenschr.* 1914, t. XXXVI, p. 1713.
- L'Indicanémie, symptôme d'insuffisance rénale, *Revue méd. Suisse Rom.*, 1917, t. XXXVIII, p. 487.
- Terzani.** — Hyperindicanémie et insuffisance rénale, *Giornal de clinica*, 1924, t. V, p. 681.
- Tomita.** — Condensation of ninhydrin with indican (new test) *Journ. Orient. Med. Shimmucho, S. Mandchuria*, 1924, p. 189.
- Troisier et Berthelot.** — Sur l'indoxylémie physiologique, *Compt. rendu. Soc. Biol.* 1912, t. LXXII, p. 259.
- Sur l'indoxylémie pathologique, *Ibidem* 1912, t. LXXII, p. 309.
- Underhill et Simpson.** — L'effet de la diète sur l'excrétion de l'indican et des phénols, *Journ. of Biol. Chemie.*, 1920, t. XLIV, p. 69.
- Underhill.** — Expériences sur les origines de l'indican urinaire, *Proc. Am. Physiol. Soc. Boston*, 1903 et 1904, p. 176.
- A. Vignolo Palombella.** — L'indican dans la pneumonie, *Riforma medica*, t. XLIII, p. 54, janvier 1927.
- A. de Vasconcellos et H. Povoá.** — Cas d'hyperindicanémie *Arch. Brasil. de Med.* t. XXI, p. 507, octobre 1931.
- K. Zamyłowska.** — Détermination de l'indicanémie et de la réaction xanthoprotéique comme test de fonctionnement rénal, *Ztschr. f. Klin. Med.*, t. CXVI, p. 732, 1931.

